Xalkori®

PFIZER

OEMéd

Composition
Principe actif: crizotinib.

Excipients
Contenu de la capsule: dioxyde de silice colloïdale, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, glycolate d'amidon de sodium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la capsule: gélatine, color.: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression: gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque concentrée, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Capsules à 200 mg et à 250 mg.

Capsule à 200 mg: capsule de couleur rose et blanche, portant les inscriptions «Pfizer» sur la partie supérieure et «CRZ 200» sur la partie inférieure.

Capsule à 250 mg: capsule de couleur rose, portant les inscriptions «Pfizer» sur la partie supérieure et «CRZ 250» sur la partie inférieure.

Indications/Possibilités d'emploi
Xalkori est indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) ALK positif localement avancé ou métastatique prétraité.

Posologie/Mode d'emploi
Le traitement doit être administré par un médecin spécialisé dans le traitement du cancer.

Le diagnostic de NSCLC ALK positif doit être confirmé avant instauration du traitement.

Les analyses en vue du diagnostic de NSCLC ALK positif devraient être effectuées dans des laboratoires ayant une expérience avérée dans l'utilisation des techniques correspondantes. Des analyses inappropriées peuvent donner lieu à des résultats qui ne sont pas fiables.

Posologie recommandée
La posologie recommandée de crizotinib est de 250 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que il présente un bénéfice clinique.

Xalkori peut être pris avec ou sans nourriture.

Les capsules devraient être avalées telles quelles. Si une dose de Xalkori a été oubliée, elle doit être rattrapée aussi vite que possible, à moins que la prise de la dose suivante ne soit prévue dans un laps de temps inférieur à six heures. Dans ce cas, la dose oubliée doit être supprimée. Les patients ne devraient pas prendre deux doses simultanément pour rattraper une dose oubliée.

Ajustements posologiques
Un arrêt du traitement ou une réduction de la dose doivent être envisagés en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Si une réduction de la posologie s'avère nécessaire, la posologie de Xalkori doit être réduite à 200 mg deux fois par jour. Si une réduction supplémentaire s'avère nécessaire, la posologie doit être réduite à 250 mg une fois par jour en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Les tableaux 1 et 2 présentent les recommandations relatives à une réduction de la posologie en cas de toxicité hématologique et non hématologique.

Tableau 1. Ajustement posologique du crizotinib – toxicité hématologique[1]

Grade CTCAE[2]	Posologie du crizotinib
Grade 3	Interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤2, puis reprise à la même dose
Grade 4	Interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤2, puis reprise à la posologie de 200 mg deux fois par jour[3]

[1] Sauf lymphopénie (dans la mesure où elle n'est pas associée à des événements cliniques tels que p.ex. des infections opportunistes).

[2] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events.

[3] En cas de réapparition, interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤2, puis reprise à une posologie de 250 mg une fois par jour. Arrêt définitif du traitement en cas de réapparition d'une toxicité de grade 4.

Tableau 2. Ajustement posologique du crizotinib – toxicité non hématologique

Grade CTCAE[1]	Posologie du crizotinib
Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de grade 3 ou 4	Interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤1 ou à la valeur initiale, puis reprise à la posologie de 200 mg deux fois

Grade CTCAE[1]	Posologie du crizotinib
Élévation de la bilirubine totale de grade ≤1	par jour[2]
Élévation des ALAT ou des ASAT de grade 2, 3 ou 4 avec élévation concomitante de la bilirubine totale de grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêt du traitement
Pneumonite (tout grade)[3]	Arrêt du traitement
Allongement de l'intervalle QTc de grade 3	Interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤1, puis reprise à la posologie de 200 mg deux fois par jour[2]
Allongement de l'intervalle QTc de grade 4	Arrêt du traitement

[1] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events.

[2] En cas de réapparition, interruption jusqu'à la résolution à un grade ≤1, puis reprise à une posologie de 250 mg une fois par jour. Arrêt définitif du traitement en cas de réapparition d'une toxicité de grade 3 ou 4.

[3] Non attribuable à une progression du NSCLC, à d'autres pathologies pulmonaires, à des infections ou à des suites d'irradiation.

Recommandations spéciales pour la posologie
Patients en insuffisance hépatique
Xalkori est métabolisé dans une large mesure dans le foie, c'est pourquoi on doit s'attendre à une concentration plasmatique accrue de Xalkori en cas d'insuffisance hépatique. Xalkori n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant des élévations des taux d'ASAT ou d'ALAT à plus de 2,5 fois la limite supérieure de la norme (ULN) ou une élévation de >5× ULN due à la maladie sous-jacente ou encore une élévation de la bilirubine totale de >1,5× ULN étaient exclus des études cliniques. La prudence est de rigueur lors de l'administration de crizotinib à des patients présentant une insuffisance hépatique (cf. Tableau 2 et «Effets indésirables»).

Patients en insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CL_{CR}] 60–90 ml/min) ou modérée (CL_{CR} 30–60 ml/min) aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Dans le cadre de l'étude B, la concentration résiduelle à l'état d'équilibre était comparable à celle des patients ayant une fonction rénale normale (CL_{CR} >90 ml/min). En raison de données cliniques et pharmacocinétiques très limitées relatives à une insuffisance sévère, il n'a pas été possible de déterminer la nécessité d'un ajustement de la posologie initiale. Aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance rénale terminale n'est disponible. C'est pourquoi la prudence est de rigueur chez les patients en insuffisance rénale sévère (CL_{CR} <30 ml/min) ou présentant une insuffisance rénale terminale.

Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans
La sécurité et l'efficacité de Xalkori n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Utilisation chez les patients âgés (de plus de 65 ans)
Sur les 119 patients de l'étude A, 16 (13%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 136 patients de l'étude B, 19 (14%) étaient âgés de 65 ans ou plus.

Globalement, aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes.

Contre-indications
Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients (cf. «Composition»).

Mises en garde et précautions
Hépatotoxicité
Dans le cadre d'études cliniques, on a enregistré une hépatotoxicité médicamenteuse d'issue fatale chez moins de 1% des patients sous traitement par Xalkori. Chez moins de 1% des patients inclus dans des études cliniques, on a observé une élévation simultanée des taux d'ALAT >3× ULN et de la bilirubine totale >2× ULN sans élévation de la phosphatase alcaline. Des élévations du taux d'ALAT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 4% des patients de l'étude A et chez 7% des patients de l'étude B. Les élévations de grade 3 ou 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles après interruption du traitement. Les patients reprenaient habituellement le traitement à une dose plus faible, sans réapparition de l'événement; l'arrêt du traitement a toutefois été nécessaire chez un patient de l'étude A (<1%) et chez 3 patients de l'étude B (2%). Les élévations des transaminases survenaient généralement au cours des deux premiers mois de traitement. Un bilan hépatique, y compris ALAT et bilirubine totale, devra être effectué une fois par mois ou en fonction des exigences cliniques. En cas d'élévation de grade 2, 3 ou 4, les analyses doivent être plus rapprochées. Pour le traitement des patients présentant une élévation des transaminases, voir également le paragraphe relatif à l'ajustement posologique (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Pneumonite
Chez des patients des études cliniques A et B, Xalkori était associé à une pneumonite médicamenteuse sévère, engageant le pronostic vital ou fatale, chez 4 patients sur 255 (1,6%). Tous les cas sont apparus dans les deux mois après instauration du traitement. Les patients devraient être surveillés pour détecter l'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumonite. D'autres causes de pneumonite devront être exclues. Le traitement par Xalkori devrait être arrêté chez les patients chez qui un diagnostic de pneumonite médicamenteuse est posé (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Allongement de l'intervalle QT
Il existe une relation concentration-effet entre le crizotinib et les allongements de l'intervalle QT. Chez quatre patients sur 308 (1,3%), on a enregistré un intervalle QTcF de ≥500 msec. Chez dix patients sur 286 (3,5%), on a enregistré un allongement de l'intervalle QTcF de ≥60 msec. Chez une patiente, un allongement de l'intervalle QT de >500 msec a été confirmé par réexposition. Avant le début du traitement, il faut effectuer un bilan cardiologique avec ECG. Lors de l'administration de crizotinib, la prudence est de rigueur chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QTc, une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Lors de l'administration de crizotinib à de tels patients, il convient de procéder à une vérification régulière de l'ECG et des électrolytes. Concernant le traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, veuillez également consulter le paragraphe sur l'ajustement posologique (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Troubles visuels
On a enregistré des troubles visuels chez 60% des patients, incluant détérioration de la vision, hallucination lumineuse, vision floue, corps flottants du vitré («mouches volantes»), altération du champ visuel et diplopie. Les études précliniques ont montré que le crizotinib s'accumulait dans des tissus contenant des pigments. Il faut envisager une évaluation ophtalmologique avant le début du traitement et en cas de troubles visuels d'apparition nouvelle ou qui s'aggravent.

Fécondité
Le crizotinib peut compromettre la fertilité et la fécondité chez l'humain. C'est pourquoi il faut discuter des stratégies de préservation de la fécondité avant l'instauration d'un traitement par le crizotinib (cf. «Données précliniques»).

Interactions
Le crizotinib est un substrat du CYP3A4/5 et un inhibiteur modéré du CYP3A. De plus, le crizotinib est un inhibiteur de la PgP.

Influence du crizotinib sur d'autres médicaments
Administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A
Lors de l'administration concomitante de midazolam et de crizotinib 250 mg deux fois par jour, l'ASC du midazolam administré par voie orale était 3,7 fois supérieure (IC à 90%: 2,63–5,07) à l'ASC après administration de midazolam en monothérapie.

La prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de crizotinib et de médicaments qui sont essentiellement métabolisés par le CYP3A, en particulier dans le cas de substrats du CYP3A qui ont un indice thérapeutique étroit tels que l'alfentanil, la ciclosporine, le fentanyl, la quinidine*, le sirolimus et le tacrolimus (* non autorisée en Suisse).

Il convient d'éviter l'administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A ayant un indice thérapeutique étroit et associés à des arythmies mettant en jeu le pronostic vital, dont entre autres la dihydroergotamine, l'ergotamine, le pimozide*, l'astémizole*, le cisapride* et la terfénadine* (* non autorisés en Suisse).

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats de transporteurs
La prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de crizotinib et de médicaments chez qui la PgP joue un rôle extraordinaire dans le profil cinétique (p.ex. digoxine).

Influence d'autres médicaments sur le crizotinib
Administration concomitante de crizotinib et d'inhibiteurs du CYP3A
Lors de l'administration concomitante de 150 mg de crizotinib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A, l'ASC_{inf} et la C_{max} étaient respectivement 3,2 fois et 1,4 fois plus élevées que lors de l'administration de crizotinib sans kétoconazole.

Il convient d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A tels que atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone*, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine*, troléandomycine* et voriconazole (* non autorisés en Suisse). La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du crizotinib et devrait par conséquent être évitée.

Administration concomitante de crizotinib et d'inducteurs du CYP3A
L'administration concomitante de 250 mg de crizotinib et de rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A, a entraîné une réduction de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib de respectivement 82% et 69%.

Il convient d'éviter l'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis.

Administration concomitante de crizotinib et d'antiacides
La solubilité dans l'eau du crizotinib dépend du pH; un pH faible (acide) augmentant la solubilité. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H_2 ou les antiacides) peuvent généralement diminuer la solubilité du crizotinib et réduire ainsi la biodisponibilité. Aucune étude n'a été conduite avec des inhibiteurs de la pompe à protons.

Grossesse/Allaitement
Grossesse
Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées relatives à l'utilisation du crizotinib chez la femme enceinte. En raison de son mécanisme d'action, l'administration de Xalkori à des femmes enceintes peut entraîner des lésions foetales.

Les études animales ont mis en évidence une toxicité de reproduction mais pas de tératogénicité (cf. rubrique «Données précliniques»). Les femmes en âge de procréer ou les patients dont la partenaire est en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après la fin du traitement.

Sauf nécessité absolue, Xalkori ne doit pas être pris pendant la grossesse. En cas de nécessité absolue, ou si une patiente ou la partenaire d'un patient tombe enceinte pendant le traitement, la patiente ou la partenaire devraient être informées du risque potentiel pour le foetus.

Allaitement
On ne sait pas si le crizotinib et ses métabolites passent dans le lait maternel humain. La prise de crizotinib est par conséquent déconseillée pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Aucune étude relative à l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines n'a été effectuée. Les patients doivent être informés que le traitement par Xalkori peut entraîner des troubles visuels, des vertiges ou une fatigue.

Effets indésirables
Les données présentées ici se rapportent à l'exposition au crizotinib de 255 patients avec NSCLC ALK positif dans deux études cliniques à un bras (études A et B). Ces patients ont reçu une dose initiale de 250 mg deux fois par jour.

Ci-dessous figurent les incidences des effets indésirables fréquents chez des patients traités par crizotinib. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables très fréquents étaient les troubles visuels (60%), les nausées, les diarrhées, les vomissements, les oedèmes, la constipation et l'épuisement. De plus, les allongements de l'intervalle QT ont été fréquemment observés. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥3%) étaient les élévations des taux d'ALAT et la neutropénie. Chez au total 9% des patients, des réductions de la posologie ont été réalisées. Chez 4,5% des patients, le traitement a été définitivement arrêté en raison des effets indésirables.

Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence, en tenant compte des définitions suivantes: très fréquents (≥10%), fréquents (≥1%, <10%), occasionnels (≥0,1%, <1%), rares (≥0,01%, <0,1%), très rares (≥0, 001%).

Circulation sanguine et lymphatique
Fréquents: neutropénie, leucopénie, lymphopénie.

Très rares: thrombocytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquents: baisse de l'appétit (20%).

Système nerveux
Très fréquents: vertiges (16%), neuropathie (13%, y compris sensation de brûlure, hypoesthésie, hypoesthésie faciale, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, troubles sensitifs), dysgueusie (12%).

Troubles oculaires
Très fréquents: troubles visuels (60%, y compris diplopie, hallucination lumineuse, vision floue, altération du champ visuel, détérioration de la vision, corps flottants du vitré).

Cardiaques
Fréquents: bradycardie.

Organes respiratoires
Fréquents: pneumonite.

Troubles gastro-intestinaux
Très fréquents: nausées (53%), diarrhées (43%), vomissements (40%), constipation (24%).

Fréquents: troubles oesophagiens (y compris dysphagie, troubles épigastriques, maladie de reflux gastro-oesophagien, odynophagie, obstruction oesophagienne, douleurs de l'oesophage, spasme oesophagien, ulcère oesophagien, oesophagite, oesophagite par reflux), dyspepsie.

Troubles cutanés
Fréquents: éruption cutanée.

Rénaux et urinaires
Fréquents: kyste rénal complexe.

Troubles généraux
Très fréquents: oedèmes (28%, y compris oedème localisé, oedème, oedème périphérique), épuisement (21%, y compris asthénie, épuisement).

Investigations
Très fréquents: élévation de l'alanine aminotransférase (13%).

Fréquents: élévation de l'aspartate aminotransférase, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. En cas de surdosage en crizotinib, les mesures de soutien générales habituelles doivent être mises en oeuvre. Il n'existe pas d'antidote pour le crizotinib.

Propriétés/Effets
Code ATC: L01XE16

Mécanisme d'action
Le crizotinib est un inhibiteur sélectif, de faible poids moléculaire, des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) de la kinase ALK et de ses variantes oncogéniques (c.-à-d. produits de fusion ALK et mutations ALK sélectionnées). De plus, le crizotinib est un inhibiteur des RTK dirigés contre le récepteur du Hepatocyte Growth Factor (HGFR, c-Met). Le crizotinib inhibe la prolifération de lignées de cellules tumorales présentant des produits de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK inclus) ou une amplification du locus du gène ALK ou MET et a montré une efficacité antitumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant la protéine de fusion ALK.

Pédiatrie
La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Efficacité clinique
NSCLC ALK positif
L'administration de crizotinib en monothérapie pour le traitement du NSCLC ALK positif localement avancé ou métastatique, avec ou sans métastases cérébrales, a été examinée dans le cadre de deux études multicentriques non contrôlées (études A [A8081001] et B [A8081005]). Les patients inclus dans les études avaient été prétraités par des traitements systémiques, à l'exception de 16

patients de l'étude A, qui n'avaient reçu aucun traitement systémique préalable contre une affection localement avancée ou métastatique. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) conformément aux critères RECIST. Les critères d'évaluation secondaires étaient entre autres le temps jusqu'à la réponse tumorale (Time to Tumor Response, TTR) et la durée de la réponse (Duration of Response, DR). Les patients recevaient 250 mg de crizotinib deux fois par jour.

Au moment de la clôture du recueil des données (data-cutoff), l'étude A incluait 119 patients avec un NSCLC ALK positif localement avancé ou métastatique. La durée médiane de traitement était de 32 semaines.

On a enregistré deux cas de réponse complète et 69 cas de réponse partielle, ce qui donne un ORR de 61%. La durée médiane de réponse était de 48,1 semaines.

Dans l'étude B, chez les patients atteints d'un NSCLC avancé il fallait confirmer la présence d'une tumeur ALK positive par la méthode FISH avant l'inclusion dans l'étude.

Au moment de la clôture du recueil des données, l'étude B incluait 136 patients avec un NSCLC ALK positif localement avancé ou métastatique. La durée médiane de traitement était de 22 semaines. On a enregistré un cas de réponse complète et 67 cas de réponse partielle, ce qui donne un ORR de 51%. La durée médiane de réponse était de 41,9 semaines.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 250 mg de crizotinib, la biodisponibilité absolue est de 43% (plage: 32–66%). La durée médiane jusqu'à l'obtention du pic de concentration est de quatre à six heures. Lors de l'administration deux fois par jour de 250 mg de crizotinib, l'état d'équilibre est atteint en l'espace de 15 jours, avec un taux médian d'accumulation de 4,8.

Après la prise d'un repas riche en graisse, les ASC_{inf} et C_{max} de crizotinib étaient réduites d'environ 14%, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement relevant.

Distribution

Après administration i.v. d'une dose de 50 mg, le volume de distribution (V_{ss}) est de 1772 l, ce qui indique une répartition extensive entre le plasma et les tissus.

Chez l'homme, la liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques est de 91% et elle est indépendante de la concentration médicamenteuse. Des études *in vitro* indiquent qu'il s'agit d'un substrat de la glycoprotéine P (PgP), dans le cas du crizotinib, de sorte qu'un passage de la barrière hémato-encéphalique est peu probable dans des conditions normales. Le rapport concentration sanguine et concentration plasmatique est d'environ 1.

Métabolisme

Le crizotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4/5 dans le foie. Dans le plasma, le composant principal est le crizotinib inchangé. Les principales voies métaboliques sont l'oxydation de l'anneau pipéridine en crizotinib lactam et l'O-déalkylation. Les autres métabolites sont formés par glucuronidation et sulfatation (métabolisme secondaire).

Élimination

Le crizotinib inchangé était le composant principal dans les fèces (53% de la dose administrée). La proportion de substance-mère inchangée dans les urines était de 2,3%.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients en insuffisance hépatique

Xalkori est métabolisé dans une large mesure dans le foie; on doit donc s'attendre à une concentration plasmatique accrue de Xalkori en cas d'insuffisance hépatique. Xalkori n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant des élévations des taux d'ASAT ou d'ALAT de >2,5× ULN ou une élévation de >5× ULN due à la maladie sous-jacente ou une élévation de la bilirubine totale de >1,5× ULN étaient exclus des études cliniques (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Patients en insuffisance rénale

Le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients en insuffisance rénale ou hémodialysés. Les patients présentant une élévation de la créatinine sérique de >2× ULN étaient exclus des études (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Appartenance ethnique

Après administration de 250 mg de crizotinib deux fois par jour à des patients asiatiques, la C_{max} et l'ASC_{T} à l'état d'équilibre étaient 1,57 fois (IC à 90%: 1,16–2,13) et 1,50 fois plus élevées (IC à 90%: 1,10–2,04) que les valeurs déterminées chez des patients non asiatiques.

Données précliniques

Pharmacologie de sécurité

Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence la possibilité de conséquences fonctionnelles hémodynamiques et cardiovasculaires pour le crizotinib. Le crizotinib a été identifié comme inhibiteur mixte des canaux ioniques de type hERG (IC_{20} 135 ng/ml) et des canaux ioniques calciques. Dans une étude menée chez des chiens anesthésiés, on a enregistré une réduction de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique pour des valeurs respectives de ≥84 ng/ml et de 164 ng/ml (2 et 4 fois la C_{max} à la posologie recommandée chez l'homme). De plus, une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, un allongement du QRS et de l'intervalle PR pour une valeur de ≥84 ng/ml (2 fois la C_{max} à la posologie recommandée chez l'homme), et une réduction de la contractilité myocardique pour une valeur de 164 ng/ml (4 fois la C_{max} à la posologie recommandée chez l'homme) ont été observés.

Génotoxicité

À l'épreuve de rétromutation bactérienne (test d'Ames) *in vitro*, le crizotinib n'a pas présenté de potentiel mutagène. Au test *in vitro* du micronoyau sur cultures de cellules ovariennes de hamster chinois et au test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, le crizotinib était aneugène. À des concentrations cytotoxiques, on a pu observer une faible augmentation d'aberrations chromosomiques structurales dans des lymphocytes humains. Au test *in vivo* du micronoyau sur cellules de moelle osseuse chez le rat, une augmentation des micronoyaux a été enregistrée à des doses très élevées (250 mg/kg/jour, équivalent à 7 fois l'ASC à la posologie recommandée chez l'homme).

Carcinogénicité
Aucune étude relative à la carcinogénicité du crizotinib n'a été effectuée.

Toxicité de reproduction et de développement
Aucune étude spécifique pour évaluer les répercussions sur la fertilité n'a été conduite chez l'animal. Dans l'appareil reproducteur de rats mâles ayant reçu ≥50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ le double de l'exposition clinique chez l'humain sur la base de l'ASC), on a entre autres constaté une dégénérescence des spermatocytes pachytènes dans les testicules. Dans l'appareil reproducteur de rats femelles ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant trois jours, on a entre autres observé des nécroses monocellulaires de follicules ovariens.

Le crizotinib n'a eu aucun effet tératogène chez les rates et les lapines gestantes. On a enregistré un poids corporel foetal réduit chez des rates et des lapines ayant reçu 200 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC).

Aucune étude sur le développement pré- et postnatal n'a été effectuée avec le crizotinib.

Croissance osseuse
Chez des rats immatures recevant une fois par jour 150 mg/kg/jour pendant 28 jours (correspondant à environ 7 fois l'exposition clinique chez l'humain, sur la base de l'ASC), on a observé une réduction de la formation osseuse pendant la croissance des os longs. Aucune autre toxicité susceptible d'être importante pour les patients pédiatriques n'a été étudiée chez l'animal juvénile.

Remarques particulières
Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage
Conserver à température ambiante (15–25 °C) et hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation
62131 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Pfizer AG, Zurich.

Mise à jour de l'information
Décembre 2011.

LLD V003

Présentations

	Quantité	CHF	SM	OFSP (LIM)	
XALKORI caps 200 mg			A		
XALKORI caps 250 mg			A		